

07. 4. 2004

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

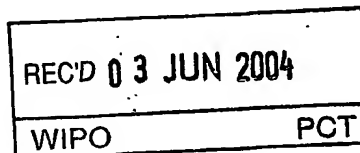
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 9 月 1 7 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 3 2 5 0 5 7
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 3 2 5 0 5 7]

出 願 人 三 菱 瓦 斯 化 学 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

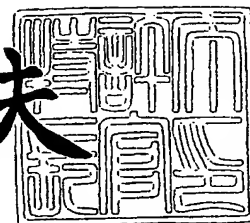


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 5 月 2 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



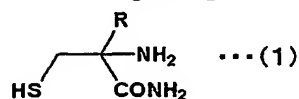
【書類名】 特許願
【整理番号】 P2003-135
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D285/01
【発明者】
 【住所又は居所】 新潟県新潟市太夫浜字新割 1 8 2 番地 三菱瓦斯化学株式会社
 新潟研究所内
 【氏名】 樋口 靖
【発明者】
 【住所又は居所】 新潟県新潟市太夫浜字新割 1 8 2 番地 三菱瓦斯化学株式会社
 新潟研究所内
 【氏名】 田中 昭宣
【発明者】
 【住所又は居所】 新潟県新潟市太夫浜字新割 1 8 2 番地 三菱瓦斯化学株式会社
 新潟研究所内
 【氏名】 長谷見 隆司
【特許出願人】
 【識別番号】 000004466
 【氏名又は名称】 三菱瓦斯化学株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100117891
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 永井 隆
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 025737
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 0102335

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

式 1 で示される 2-アルキルシステインアミド又はその塩。

【化 1】

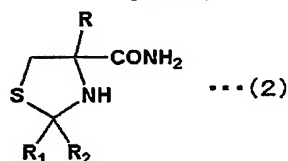


(式 1 中の R は、メチル基を含む炭素数 1～4 の低級アルキル基を示す)

【請求項 2】

式 2 で示される 4-アルキルチアゾリン-4-カルボン酸アミド又はその塩を加水分解して式 1 の 2-アルキルシステインアミド又はその塩を得る、請求項 1 記載の 2-アルキルシステインアミド又はその塩の製造方法。

【化 2】



(式 2 中の R は、メチル基を含む炭素数 1～4 の低級アルキル基を示す。R1 及び R2 は各々独立した水素又は炭素数 1～4 の低級アルキル基を示す。但し、R1 及び R2 は両者が同時に水素であることがなく、また互いに結合して炭素数 4～7 の脂環式構造をとることがある)

【請求項 3】

式 2 で示される 4-アルキルチアゾリン-4-カルボン酸アミド又はその塩の水溶液を原料として用いる、請求項 2 記載の 2-アルキルシステインアミド又はその塩の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】2-アルキルシステインアミド又はその塩、及びそれらの製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、式1で示される2-アルキルシステインアミド又はその塩（以下、単に2-アルキルシステインアミドと記すことがある）、及びそれらの製造方法に関する。詳しくは、式2で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸アミド又はその塩（以下、単に4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸アミドと記すことがある）を加水分解して、式1で示される2-アルキルシステインアミドを製造する方法に関する。更に詳しくは式2で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸アミドの加水分解反応において、反応を4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸アミドの無機酸塩水溶液を原料として行なう、式1で示される2-アルキルシステインアミドの製造方法に関する。

【0002】

式1で示される2-アルキルシステインアミドは、分子内にメルカプト基、アミノ基及びカルボキシルアミド基を有し、医薬品、農薬、及び各種工業薬品の製造原料として広範な活用が期待される化合物であり、産業上、非常に有用な化合物である。また、式1で示される2-アルキルシステインアミドを加水分解すれば、同様に医薬品、農薬、及び各種工業薬品の製造原料として重要な2-アルキルシステインへ誘導することも可能である。

【背景技術】

【0003】

従来、式2で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸アミドの製法方法を記載した文献はあるが（例えば、非特許文献1参照）、ここから式1で示される2-アルキルシステインアミドを得る方法については記載されていない。また同文献中には5, 5-ジメチルチアゾリジンカルボン酸アミドを濃塩酸中で操作してシステインアミド誘導体であるペニシルアミンアミドを得る手法が記載されているが、同手法を式2に示す2-アルキルチアゾリジンカルボン酸アミドに適用すると、加水分解反応が過剰に進行した2-アルキルシステインが大量に副生してしまい、しかも目的とする一般式1で示される2-アルキルシステインアミドと性状が類似しているため分離精製が困難となり好ましくない。

【非特許文献1】Justus Liebigs Ann. Chem. (1966), 697, 140-157

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、医薬品、農薬、及び各種工業薬品の製造原料として広範な活用が期待され、産業上、非常に有用な化合物である式1で示される2-アルキルシステインアミド又はその塩、及びそれらの製造方法を提供することにある。

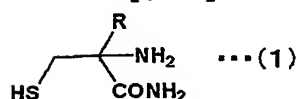
【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは上記問題を解決すべく鋭意研究を行い、式2で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸アミドを用いるとチアゾリン環のC-N結合が選択的に加水分解され、式1で示される2-アルキルシステインアミドを高い収率で製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は、以下の(1)から(3)に示す式1で示される2-アルキルシステインアミド又はその塩、及びそれらの製造方法に関するものである。

(1) 式1で示される2-アルキルシステインアミド又はその塩。

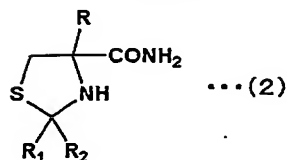
【化3】



(式 1 中の R は、メチル基を含む炭素数 1～4 の低級アルキル基を示す)

(2) 式 2 で示される 4-アルキルチアゾリン-4-カルボン酸アミド又はその塩を加水分解して式 1 の 2-アルキルシステインアミド又はその塩を得る、(1) 記載の 2-アルキルシステインアミド又はその塩の製造方法。

【化 4】



(式 2 中の R は、メチル基を含む炭素数 1～4 の低級アルキル基を示す。R1 及び R2 は各々独立した水素又は炭素数 1～4 の低級アルキル基を示す。但し、R1 及び R2 は両者が同時に水素であることがなく、また互いに結合して炭素数 4～7 の脂環式構造をとることがある)

(3) 式 2 で示される 4-アルキルチアゾリン-4-カルボン酸アミド又はその塩の水溶液を原料として用いる、(2) 記載の 2-アルキルシステインアミド又はその塩の製造方法。

【発明の効果】

【0006】

本発明によって製造される式 1 で示される 2-アルキルシステインアミドは、医薬品、農薬、各種工業薬品の製造原料として広範な活用が期待され産業発展に大いに役立つ。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

以下、本発明の実施の形態について詳しく説明する。本発明の式 1 で示される 2-アルキルシステインアミド又はその塩において、式中の R は、メチル基を含む炭素数 1～4 の低級アルキル基であればよく、特に制限はない。例えば、メチル基の他、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、secブチル、及びtertブチルなどの直鎖又は分枝した低級アルキル基が好適であり、メチル基が特に好適である。また、式 1 の化合物は塩を形成することもできる。塩の種類は、実用上許容できる塩であれば特に制限はないが、例えば塩酸や硫酸等の無機酸、ギ酸や酢酸等の有機酸との塩が挙げられる。得られる 2-アルキルシステインアミド又はその塩の安定性という意味で特に塩酸塩、硫酸塩が好適である。

【0008】

本発明の式 2 で示される 4-アルキルチアゾリン-4-カルボン酸アミド又はその塩は、論文 Justus Liebigs Ann. Chem. (1966), 697, 140-157 に記載の方法等を用いることによって、以下のようにして製造することができる。

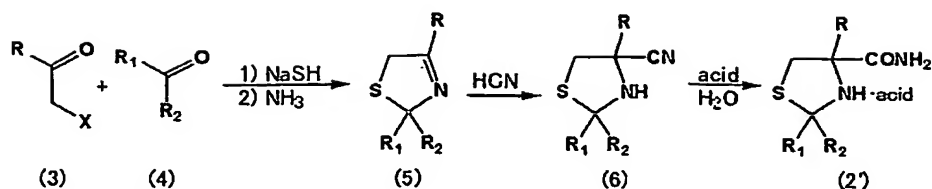
1) 下記の、式 3 で示されるハロゲン化メチルアルキルケトンと式 4 で示されるカルボニル化合物、若しくはそのアセタール（ケタール）を水硫化アルキル及びアンモニアと反応させ式 5 で示すチアゾリン化合物となす。

2) 得られた式 5 で示されるチアゾリンに HCN を付加して式 6 で示されるニトリルとなす。

。

3) 式 6 で示されるニトリルを酸触媒を用いて加水分解して、式 2 の 4-アルキルチアゾリン-4-カルボン酸アミド又はその塩が得られる（式 2' としてその塩を特に示した）

。



【0009】

式1で示される2-アルキルシステインアミド又はその塩は、式2で示される4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸アミド又はその塩を加水分解することにより製造することができる。式2の4-アルキルチアゾリジン-4-カルボン酸アミド又はその塩を、純水又は当量以上の水を含む極性有機溶媒に溶かして加熱すると加水分解的開環反応が進行する。この加水分解反応は酸触媒で加速させることができるが、過剰の酸が存在した場合、式1で示される2-アルキルシステインアミドが更に加水分解された2-アルキルシステインが大量に副生してしまうことから好ましくない。そのため用いられる酸触媒の量は、好ましくは式2のチアゾリジincarボン酸アミドの0.5から1.3倍当量、更に好ましくは0.8から1.1倍当量、最も好適には1倍当量である。また式2'で示されるチアゾリジincarボン酸アミドと酸からなる中性塩を単離精製し、純水、又は当量以上の水を含む極性有機溶媒中で加熱還流することでも好適に目的とする式1の2-アルキルシステインアミドを得ることができる。

【0010】

触媒に用いられる酸としては、一般的に用いられる酸であれば特に限定はされず、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸等の有機酸等を用いることができるが、反応速度や精製時の操作の便の良さから、塩酸、硫酸等の無機酸が好適に用いられる。この際、加水分解することによって式4に示すカルボニル化合物が脱離してくるが、留去等の操作を行うことによってこのカルボニル化合物を系外に抜き出しながら反応を行なうとさらに効率よく反応を進行させることができる。反応は定量的に進み、脱離した式4に示すカルボニル化合物と反応溶媒を除去するだけで、目的とする式1に示す2-アルキルアミノ酸アミド又はその塩が高収率かつ高純度で得られる。

【実施例】

【0011】

以下、実施例を挙げて本発明について更に詳細に説明するが、本発明はこれらの例によって限定されるものではない。

実施例1

1) 2, 2, 4-トリメチルチアゾリンの調製

水酸化ナトリウム(純度70%) 250gを500mLの水に溶かし、これを攪拌しながら氷浴にて5℃に冷却し、ここにクロロアセトン278gをゆっくりと滴下した。滴下終了後、水浴にて室温に戻し、アセトン261gを添加し、続いて塩化メチレン800mLを添加した。内温が30℃を越えないように水浴で調節しながら、25%アンモニア水616gをゆっくりと滴下した。滴下終了後4時間攪拌した後、反応液を分液して有機層を飽和食塩水で1回、純水で2回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを加えて3時間攪拌して脱水乾燥させた。固形物を濾別した後、濾液を減圧蒸留して2, 2, 4-トリメチルチアゾリン 290g (74.8mol%)を得た。

【0012】

2) 2, 2, 4-トリメチル-4-シアノチアゾリジンの調製

2, 2, 4-トリメチルチアゾリン 317gをジエチルエーテル 500mLに溶解し、これを15℃に調節した。この溶液を攪拌しながら、20℃を越えないように調節しながら青酸ガス132.7gをゆっくりとバブリングした。青酸ガス吹込み後3時間、20℃に調節しながら攪拌を継続した。反応液をアスピレータで減圧にしてジエチルエーテルを留去し、白色固体を得た。得られた白色個体を、ジエチルエーテル/ヘキサン=800/350mLの混合溶媒に溶解し、この溶液を-50℃に冷却して析出した結晶を濾別し、更に濾液を濃縮して析出した結晶を濾別し、併せて384g (83mol%)の2, 2,

4-トリメチル-4-シアノチアゾリジンを得た。

【0013】

3) 2, 2, 4-トリメチルチアゾリジン-4-カルボン酸アミド塩酸塩の調製

濃塩酸 (36%) 1924 g を 20℃以下に調節しながら攪拌し、ここに 2, 2, 4-トリメチル-4-シアノチアゾリジン 258 g をゆっくりと加え、25℃に上げて13時間攪拌した。析出した結晶を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄、減圧乾燥して 2, 2, 4-トリメチルチアゾリジン-4-カルボン酸アミド塩酸塩 97 g (46 mol%) を得た。

【0014】

4) 2-メチルシステインアミド塩酸塩の調製

得られた 2, 2, 4-トリメチルチアゾリジン-4-カルボン酸アミド塩酸塩 90 g を純水 1L に溶解し、蒸留塔を設けた容器にて 105℃のオイルバスで加熱し、ゆっくりと蒸留塔上部より留出分を除去しながら 3 時間反応させた後、反応液を濃縮、減圧乾燥して、2-メチルシステインアミド塩酸塩 77 g (96 mol%) を無色のガラス状個体として得た。

【0015】

5) 2-メチルシステインアミド塩酸塩の分析結果

得られた 2-メチルシステインアミド塩酸塩の性状に関する分析結果を以下に示す。

2-メチルシステインアミド塩酸塩；無色ガラス状固体 (潮解性)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, D_2O) δ [ppm] 3.19 (1H, d, J 15.3 Hz), 2.95 (1H, d, J 15.3 Hz), 1.64 (3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (22.6 MHz, D_2O) δ [ppm] 173.78 (s), 62.31 (s), 31.73 (t), 22.21 (q)

IR [cm $^{-1}$] (KBr) 1703, 1624, 1574, 1506, 1377, 1279, 1230, 1124

元素分析 (測定値) C; 28.01, H; 6.60, N; 16.33, S; 18.72, Cl; 20.75, (計算値) C; 28.15, H; 6.50, N; 16.41, O; 9.37, S; 18.79, Cl; 20.77

【書類名】要約書

【要約】

【課題】医薬品、農薬、及び各種工業薬品の製造中間体として広範な活用が期待される 2-アルキルシステインアミド又はその塩、並びにそれらの製造方法を提供する。

【解決手段】 4-アルキルチアゾリン-4-カルボン酸アミド又はその塩を加水分解して 2-アルキルシステインアミド又はその塩を得る。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-325057
受付番号	50301538035
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 9月18日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 9月17日

特願 2003-325057

ページ： 1/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000004466]

1. 変更年月日

1994年 7月26日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

氏 名

三菱瓦斯化学株式会社